

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur P. GAUTIER

LE DIABÈTE INFANTILE ET LE RÉGIME NORMAL

(Bases théoriques et expérience clinique)

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Harold David KRATKA

de

New York (USA)

Thèse N° 2411

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552322_0008

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur P. GAUTIER

LE DIABÈTE INFANTILE ET LE RÉGIME NORMAL

(Bases théoriques et expérience clinique)

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Harold David KRATKA

de

New York (USA)

Thèse N° 2411



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2411

Nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance au Professeur P. Gautier d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

*Nos remerciements vont également au Docteur A. Gautier, qui nous a guidé avec tant d'attention amicale, et au Docteur A. Mege-
vand de nous avoir proposé cette thèse.*

A MES PARENTS

A MA FEMME

INTRODUCTION

La connaissance par l'homme des symptômes du diabète date de textes historiques parmi les plus anciens. Celle des rapports entre l'organe et la maladie remonte à la fin du XIXème siècle, quand VON MERING et MINKOWSKI démontrèrent l'influence du pancréas. Une thérapeutique vraiment efficace avec des résultats plus ou moins durables, existe depuis la découverte de l'insuline par BANTING et BEST, en 1921. Malgré cette longue histoire de la lutte menée par la médecine contre cette maladie, il existe toujours des points de vue divergents en ce qui concerne les processus métaboliques impliqués, et le meilleur type de thérapeutique; récemment, cependant, un accord relatif s'est manifesté sur certains principes généraux.

L'emploi de l'insuline chez les enfants souffrant d'un diabète sucré est presque universellement préconisé, (31). Ce besoin d'insuline chez l'enfant est démontré par le fait qu'avant son emploi, à peu près tous les enfants diabétiques mouraient dans les deux ans suivant le début de la maladie (39). Une bonne chance de vie d'une durée qui s'approche de la normale a été apportée à ces enfants par l'insuline. Dans les quinze années qui suivirent le début de cette nouvelle acquisition, des divergences théoriques sont apparues dans la façon de considérer le problème et dans la thérapeutique diététique. Les points de vue différents se sont groupés généralement en deux écoles: Celle qui favorise un contrôle strict de l'apport calorique, caractérisée par des régimes pauvres en hydrates de carbone, et celle qui permettait à l'individu un choix personnel des aliments pour son alimentation journalière normale, selon ses goûts et ses besoins.

La prescription des régimes restrictifs a trouvé un appui dans la théorie ancienne, classique, de la physiopathologie du diabète dont les origines se trouvent dans les travaux de MINKOWSKI. Le ralliement des chercheurs et des cliniciens à ces vues a conduit à l'établissement d'une sorte de théorie orthodoxe.

L'augmentation du nombre des recherches et l'amélioration de leur qualité ont accumulé des arguments contraires aux découvertes classiques et ont abouti à des conclusions permettant d'expliquer les processus pathologiques et la complexité étiologique du diabète. Une meilleure compréhension des processus métaboliques cellulaires et l'amélioration des procédés expérimentaux, comme l'emploi des isotopes par exemple, ont ajouté à la force de la nouvelle théorie qui commençait à justifier les applications cliniques des empiristes qui avaient auparavant obtenu de bons résultats sans imposer de restric-

tions diététiques.

Ainsi, deux conceptions se sont opposées dans l'interprétation des faits élémentaires; chacune d'entre elles a donné son appui à une règle thérapeutique différente et a entraîné des modifications plus ou moins nettes du genre de vie des malades.

C'est un problème complexe et très difficile, de justifier l'un ou l'autre de ces types de traitement par la comparaison des résultats. On peut, sur un autre plan, chercher la théorie physiopathologique du diabète la plus cohérente dont le traitement soit le reflet.

Le but de cette thèse est d'examiner les bases théoriques d'un régime normal, non-contrôlé, et des expériences cliniques dans le traitement du diabète, pour pouvoir mieux évaluer ce genre de thérapeutique.

LES CONCEPTIONS CLASSIQUES

La base d'une meilleure compréhension du diabète sucré se trouve dans les travaux expérimentaux de MINKOWSKI et de ses collaborateurs, sur les chiens dépancréatés, montrant un syndrome diabétique semblable à celui de l'homme. Une idée plus juste de la cause a été fournie par les démonstrations des altérations hydropiques des flots de Langerhans, que l'on a considérés comme le siège de la maladie. De plus, la découverte de l'insuline, son emploi expérimental et ses applications cliniques ont fait concevoir le diabète comme la manifestation d'une déficience primaire dans la production de l'insuline, quoique cela ait changé quelque peu depuis. Dans son essentiel, la conception classique maintient, selon LESTRADET (44), qu'en l'absence de sécrétion de l'hormone pancréatique, ou lors de diminution de celle-ci, l'organisme se trouve dans l'impossibilité de métaboliser les hydrates de carbone qui se trouvent dans l'organisme sous forme de glucose ou du moins qu'il n'y parvient que très difficilement. Cette non-utilisation du glucose aboutit à son accumulation dans les tissus, dont les manifestations directes sont une hyperglycémie aboutissant à une glucosurie qui est responsable des symptômes cliniques majeurs, telles la polyurie, la polydypsie et la polyphagie. Le glucose non-utilisé encombre l'organisme et provoque une perturbation du fonctionnement des cellules qui est à son tour la cause d'une bonne partie des complications qui menacent constamment le diabétique.

L'oxydation complète des lipides a été considérée comme possible seulement lors de métabolisation d'une quantité minima d'hydrates de carbone, qui fournirait l'énergie nécessaire au catabolisme des graisses. Lors d'insuffisance insuliniennne, la quantité de glucose disponible pour être brûlée, descend au dessous du niveau exigé. Quand la quantité de glucose métabolisé est inférieure au minimum exigé l'oxydation des lipides est incomplète et aboutit à un résidu : les corps cétoniques, qui entraînent une acidose et un coma diabétique par leur action toxique sur le système nerveux central. En présence d'une sécrétion hormonale très réduite, si on permet une quantité mesurée d'hydrates de carbone, en général accompagnée par une quantité exacte d'insuline destinée à couvrir tout juste l'utilisation complète de cet apport calorique, il n'y aura pas d'excès de glucose. Une proportion pareille entre l'insuline disponible et injectée d'une part, et l'apport calorique, glucidique, d'autre part, est la raison de l'importance attribuée par les tenants du régime au bilan glucidique et à la tolérance glucosique. Le but en est la disparition du glucose et la guérison du syndrome diabétique qui en résulte.

LA NOUVELLE THEORIE, SES ARGUMENTS ET LA CRITIQUE DES CONCEPTIONS CLASSIQUES.

L'encombrement des cellules par le glucose :

La notion d'une accumulation de glucose et d'un encombrement des différents tissus de l'organisme diabétique jouissait d'une acceptation générale avec peu d'analyse critique. Elle est basée sur la théorie que le glucose est une substance librement diffusible. Si c'était le cas, une hyperglycémie pourrait provoquer une tendance aux complications. Dans une étude récente comprenant un exposé concis des travaux des dernières années, aussi bien que de ses propres travaux récents, LESTRADET (45) a analysé les informations disponibles et montré qu'il existe une coïncidence assez exacte entre l'espace de diffusion du glucose et les valeurs habituelles de l'espace extracellulaire. Sa comparaison des travaux expérimentaux récents sur l'animal et sur l'homme normal et diabétique, indique que le glucose libre doit être considéré uniquement comme une substance extracellulaire et qu'il n'y a pas pratiquement de glucose libre dans les cellules musculaires en tout cas, que l'organisme soit normal ou diabétique. Les travaux expérimentaux les plus importants ont été faits avec du tissu musculaire, car il constitue un système organique relativement simple et, du fait qu'il constitue la moitié du poids et du volume corporel, il donne une bonne indication de la situation dans le corps entier. STADIE (66) a cité des résultats démontrant une distribution purement extracellulaire du glucose dans les diaphragmes des rats diabétiques non-traités à l'insuline. On peut apparemment conclure que le glucose doit être une substance uniquement extracellulaire et que la teneur en glucose cellulaire est la même chez le normal et le diabétique, malgré l'hyperglycémie de celui-ci.

Non-utilisation du glucose

La conception de la non-utilisation du glucose par l'organisme diabétique, établie d'abord par MINKOWSKI, semble reposer sur quatre constatations essentielles, selon SOSKIN et LEVINE (65), qu'on peut voir invoquées aujourd'hui dans l'interprétation des résultats expérimentaux.

1) L'excrétion urinaire de glucose proportionnelle à la quantité d'hydrates de carbone administrée a été avancée comme preuve d'une incapacité de l'organisme d'employer l'aliment donné. Les protagonistes de la nouvelle théorie montrent que cela peut aussi bien

s'expliquer par l'addition du sucre ingéré au sucre qui outrepassé déjà le seuil rénal, qui provient tant d'une surproduction endogène de glucose et de son déversement dans le sang. D'ailleurs, il semble que ce rapport n'est ni si proportionnel ni si constant chez les diabétiques qu'on l'a dit (LESTRADET (45)).

2) Il existe un rapport quantitatif entre le glucose total et l'azote total dans les urines de 24 heures chez les chiens dépancréatés, à jeun ou nourris à la viande maigre. On en concluait que l'azote et tout le glucose provenaient de la dégradation protéinique et que la constance apparente du rapport glucose-azote (G:N) indiquait qu'aucune partie du sucre ainsi produit n'était utilisée; autrement, il y aurait eu des fluctuations dépendant de la quantité de glucose utilisée par l'organisme.

Si ce rapport était vraiment constant, l'explication offerte aurait pu être considérée comme valable. Cependant, les données originelles des travaux de MINKOWSKI aussi bien que les rapports des chercheurs ultérieurs, ont constaté une variation marquée de ce rapport, dépassant de beaucoup en dessus et en dessous, les limites établies pour différents animaux et, chez le même animal, selon ses conditions de nutrition au moment de l'expérience (SOSKIN et LEVINE 65). Si l'interprétation classique de ce rapport est acceptée, des rapports diminuant progressivement indiquent une utilisation de quantités croissantes de glucose. Si au contraire, les rapports les plus bas sont considérés comme représentant la mesure vraie de la néoglucogenèse aux dépens des protéines, le glucose a dû provenir aussi des acides gras et ceci n'indique pas une absence d'utilisation, mais au contraire permet d'accepter la possibilité de l'utilisation du glucose, qui est d'ailleurs actuellement admise (34) (HOUSSAY).

3) La présence des corps cétoniques a longtemps été considérée comme résultant d'une oxydation incomplète des lipides dont on avait estimé que l'oxydation complète n'était possible que par la métabolisation d'une quantité de glucose. On sait maintenant que ce n'est pas le cas (42). Une meilleure compréhension du métabolisme des lipides a définitivement montré que les corps cétoniques sont formés normalement dans le corps, surtout dans le foie, et ne peuvent pas être considérés comme indiquant un processus métabolique pathologique (BEST et TAYLOR (8)). L'utilisation de ces substances par la plupart des tissus du corps fournit une grande quantité d'énergie par leur oxydation et constitue un stock supplémentaire d'énergie en l'absence d'une provision suffisante de glucides. On a montré que les tissus périphériques des diabétiques peuvent disposer des corps cétoniques

aussi rapidement que les tissus normaux (LESTRADET (45), (HOUSSAY (34)).

4) Un quotient respiratoire (indice calorimétrique indirect) constamment bas a été trouvé chez des chiens diabétiques et considéré comme une indication que les graisses étaient le combustible principal. On a invoqué l'absence d'une augmentation du Q R après une ingestion d'hydrates de carbone comme une preuve de la non-utilisation de ces glucides. Après une analyse plus approfondie, il est évident que le Q R composé est dû aux Q R constituants de natures différentes et n'est ainsi pas l'indice d'un seul processus. Par exemple, le système nerveux central a un Q R constant de 1,0. Donc, pour obtenir un Q R de 0,7 chez un diabétique, il faut qu'une autre partie du Q R total soit inférieure à 0,7. Le système complexe du métabolisme, comprenant des possibilités d'interconversions de différents aliments dans le cycle des acides tri-carboxyliques où leurs propres cycles s'entrecroisent et permettent un échange de chemins, fait mettre en doute l'existence d'un processus uniforme produisant un Q R même de 0,7. SOSKIN et LEVINE (65) ont d'ailleurs cité des travaux qui ont obtenu des valeurs de Q R plus variables, allant bien au dessus et au dessous des limites classiques, par des conditions d'alimentation spéciales. Ils ont aussi montré que le Q R seul peut seulement suggérer le chemin d'une réaction mais ne peut prévoir les étapes intermédiaires. Le Q R ne permet pas différencier plusieurs voies de réactions possibles; même ainsi lorsque les acides gras sont d'abord transformés en glucose avant d'être utilisés, ils déterminent un Q R égal à celui de leur oxydation directe. Le Q R donne donc une indication du point de départ et du point de terminaison du métabolisme, mais n'offre pas de renseignement sur les processus métaboliques intermédiaires et n'est pas un indicateur de l'utilisation ou de la non-utilisation des hydrates de carbone par les tissus. On est de ne tirer de conclusions sur sa signification qu'avec beaucoup de prudence (8).

Les promoteurs de la nouvelle théorie ont cité les observations de plusieurs chercheurs qui ont prouvé que l'organisme diabétique était capable d'utiliser le glucose aussi bien que l'organisme normal. Ainsi MANN et MAGATH, puis d'autres, (65), (34), ont établi, par la technique de l'hépatectomie, que le foie est la source unique du sucre sanguin chez les animaux à jeun. Des chiens dépancréatés montraient une baisse aussi rapide de la glycémie après résection du foie que des chiens avec pancréas mis dans les mêmes conditions. Ce n'est que par l'administration intraveineuse continue ou par l'alimentation fréquente par le glucose, qu'on a pu maintenir en vie ces animaux tant normaux que diabétiques. La conclusion apparente indique que les tissus

périphériques de l'animal dépancréaté n'ont pas une moindre capacité d'utiliser le glucose que ceux du chien non-diabétique.

D'autres arguments dérivent de nombreux travaux faits sur des animaux eviscérés, mesurant la quantité de glucose utilisé par l'organisme normal et diabétique. Comme illustration, nous citerons le travail de SOSKIN, LEVINE et coll. (65) sur des chiens normaux et diabétiques, où le foie réséqué a été remplacé par un apport intra-veineux contrôlé de sucre. Des échantillons du sang et des muscles ont servi d'indice du contenu hydrocarboné total de l'animal avant et après les expériences. Chez les chiens normaux, le taux d'utilisation du sucre se trouvait dans certaines limites et était proportionnel au niveau du sucre sanguin. Chez le chien diabétique où il manquait de l'insuline, on a également obtenu ce même rapport, à l'exception près que, pour un niveau donné de sucre sanguin, l'animal diabétique utilisait moins de sucre que l'animal normal. Il existait donc apparemment pour l'animal diabétique une difficulté relative dans l'utilisation du glucose aux niveaux glycémiques normaux, mais lorsqu'on augmentait la concentration du sucre sanguin, l'utilisation s'accélérait et continuait à un taux normal. Les mêmes degrés d'utilisation maxima ont été obtenus chez les deux animaux, et l'animal diabétique à son niveau hyperglycémique habituel, utilisait en effet autant et plus de glucose que l'animal normal à son niveau glycémique usuel. L'hyperglycémie paraît par conséquent être une réaction compensatrice permettant à l'animal diabétique d'utiliser les quantités de glucose dont il a besoin alors que l'animal normal, avec l'insuline, peut les utiliser à des niveaux glycémiques inférieurs. FELLER, CHAIKOFF et coll (26) ont démontré récemment chez les animaux, par l'alimentation au glucose marqué par du carbone radioactif et le calcul du carbone excrété, que les animaux diabétiques étaient capables d'utiliser environ autant de glucose que les animaux normaux et, qu'aux mêmes niveaux de glycémie, le chien diabétique utilisait environ 40% du glucose plasmatique dont un chien normal pouvait profiter.

Des études du métabolisme tissulaire in vitro citées par LESTRADET (45) donnent la confirmation du fait qu'en l'absence d'insuline, le glucose est utilisé en proportion de sa concentration. Il cite aussi les résultats tout récents des perfusions veineuses de glucose chez l'homme normal et diabétique qui confirment l'existence de l'utilisation du glucose par ce dernier. Il décrit en outre un certain nombre de travaux récents effectués par différents chercheurs chez l'homme où le débit hépatique glucosique indiquait que les exigences métaboliques de base normales étaient satisfaites par l'équivalent calorique du glucose sanguin quittant le foie. Chez le diabétique non-

traité, le glucose rendait compte de la plupart de l'énergie demandée par l'organisme, tandis que le reste était couvert par les corps cétoniques.

Lorsque l'on considère ces preuves, on ne peut guère douter que les cellules de l'organisme diabétique ne soient capables d'utiliser le glucose aussi bien et dans des quantités apparemment identiques à celles de l'organisme normal. (HOUSSAY (34). L'ancienne conception de l'existence d'une insuffisance du métabolisme des hydrates de carbone en l'absence d'insuline n'est plus soutenable (STADIE (66). On a suggéré que le glucose est la forme dans laquelle la majorité de l'énergie est fournie aux tissus, soit par l'alimentation, soit aux dépens du glucogène, soit par néoglucogenèse des protéines et des lipides (LESTRADET (45). Beaucoup de travaux (45) mettent en évidence la formation de quantités importantes de glucose à partir des stocks lipidiques et des lipides administrés, y compris des lipides marqués aux isotopes. Le résumé des travaux de Young sur le chien cité par SOSKIN et LEVINE (65) donne la seule explication possible des résultats, à savoir que les réserves lipidiques de l'animal avaient été transformées en glucose, fournissant ainsi les substances énergétiques nécessaires. On voit ainsi que des faits nombreux tendant à indiquer que les cellules d'un organisme diabétique ou normal retirent la part essentielle de leur énergie du glucose et, dans des circonstances spéciales, des corps cétoniques (KLEINER (42). Il se peut bien que le foie produise du glucose à partir des acides gras, aussi bien que du glycérol, ceci en quantités énormes si nécessaire. Toute substance métabolique, glucidique et non-glucidique, passe par le cycle de KREBS, qui est la voie métabolique finale commune permettant toute sorte d'interconversion des aliments, les graisses et les protéines entrant dans le cycle par l'acétyl-coenzyme-A, un fragment de deux atomes de carbone représentant une étape de la dégradation ou de la synthèse des graisses et des protéines (STADIE (66). La néoglucogenèse hépatique fournit à l'organisme le glucose nécessaire. Les lipides, substances de réserve de l'organisme, peuvent être transformés le plus souvent en glucose avant d'être utilisés par les cellules, ce qui peut expliquer le maintien de la glycémie aux niveaux optima dans l'organisme normal et diabétique.

Action de l'insuline

Le noeud du problème se trouve donc être la cause de la difficulté relative de l'utilisation du glucose par les tissus de l'organisme diabétique : pourquoi une plus forte concentration de glucose est-elle nécessaire, et comment l'insuline corrige-t-elle la situation ?.

Comme dans toute réaction chimique, selon la loi d'action des masses, une forte concentration de glucose permet une augmentation de la réaction à son utilisation, (LESTRADET (45)), (SOSKIN (65)). L'insuline exerce l'action d'un catalyseur. Elle permet aux cellules d'utiliser le glucose; grâce à elle la formation et le dépôt du glycogène sont possibles à des concentrations physiologiques de glucose sanguin; sans insuline, ce dépôt exigera des concentrations plus élevées de glucose. La technique in vitro de WARBURG démontre qu'aucun rapport quantitatif n'existe nécessairement entre l'insuline et la formation du glycogène musculaire (65). Elle exerce son influence sur le taux de la formation glycogénique qui est d'autre part dépendant du niveau glycémique. Aux concentrations maximales de glucose, l'effet exercé par l'insuline n'est pas significatif; cependant, aux concentrations plus basses, elle augmente nettement la production de glycogène. Il existe un accord unanime sur le fait que l'insuline produit une augmentation du taux d'utilisation du glucose (67).

Notre connaissance de la voie métabolique glucidique, dont la première étape obligatoire est l'entrée du glucose dans le compartiment intra-cellulaire, et celle des mécanismes biochimiques, a établi comme lieu de l'action insulinique, le point entre le glucose et le glucose-6-phosphate, où la phosphoryllation du glucose a lieu sous l'action de la glucohexokinase (8), (42). Le glucose-6-phosphate peut poursuivre le cycle métabolique anaérobie jusqu'à la dégradation complète ou peut être converti en glucose-1-phosphate et servir ensuite à la formation de glycogène.

On peut admettre deux échelons qui interviennent entre le glucose, extracellulaire, et l'ester phosphatique du glucose, intracellulaire. Le glucose doit franchir la barrière cellulaire et il faut qu'il soit phosphorylé. Il y a une accumulation de travaux tendant à prouver que l'insuline agit soit à l'un soit à l'autre de ces échelons.

L'une des conceptions maintient que l'insuline favorise la phosphoryllation catalytique du glucose; elle provient de travaux faits sur des solutions d'extraits d'enzymes dépourvues de cellules. Des actions inhibitrices des extraits hypophysaires et surrénaliens sur

l'activité de l'héxykinase ont été neutralisées par l'insuline (8, 34), mais ces résultats ont été l'objet de beaucoup de critiques (STADIE (66) STETTEN (67)). Pour étayer cette conception, on a démontré que, contraire à la diminution de la conversion du glucose en fructose-6-phosphate (ester de Neuberger) dans les tissus diabétiques, une telle conversion à partir du fructose, qui exige l'intervention d'un enzyme différent, a été obtenue (CHERNICK et CHAIKOFF (15)). De même, le tissu diabétique peut faire de glycogène à partir du pyruvate (STADIE (66)). MACKLER et GUEST (50) ont réemment prétendu démontrer l'accélération par l'insuline de la phosphoryllation initiale du glucose et du fructose. Dans une revue de la question, STADIE (66) constate que la preuve n'est pas suffisamment substantielle pour être considérée comme certaine.

L'autre conception maintient que l'insuline favorise spécialement le transport du glucose extracellulaire dans le compartiment intracellulaire. Il y a beaucoup de travaux à l'appui de ce point de vue, dont nous ne citerons que quelques exemples. Chez les animaux éviscérés nourris au galactose, qui ne subit apparemment pas de transformations chimiques avant la pénétration cellulaire, le volume d'eau dans lequel le galactose se trouve distribué augmente rapidement pour devenir l'égal à l'eau corporelle totale lorsqu'on injecte de l'insuline, ce qu'on explique par l'augmentation de la perméabilité cellulaire au sucre due à l'action de l'insuline (STADIE (66), STETTEN (67)).

Un autre appui à cet argument est fourni par la constatation que la même action de l'insuline a été obtenue avec des sucres ayant la même configuration des atomes de carbone 1,2 et 3 que le glucose, indépendamment d'une utilisation subséquente de ces sucres (GOLDSTEIN et coll. (29)). ROSS a démontré des taux croissants de pénétration du glucose et d'autres sucres à travers la barrière sanguine du corps ciliaire dans l'humeur aqueuse de l'oeil, comme résultat de l'action insulinique, interprétée comme une accélération de la réaction hexokinase et de la réaction de la phosphorylase sur la membrane cellulaire (60). On a aussi supposé que cette action réside en une accélération des processus enzymatiques, nécessaires au passage du sucre à travers la membrane cellulaire, autres qu'au niveau de l'hexokinase (ISSEKUTZ et coll. (35)).

Que l'insuline agisse par une augmentation de la phosphoryllation du glucose produisant un degré plus élevé de passage à travers la membrane cellulaire du sucre libre (65), ou du sucre sous forme d'ester phosphatique, ou par d'autres mécanismes influençant le transport glucosique, son action peut avoir lieu indépendamment de la présence ou de l'absence des hormones inhibitrices hypophysaires ou

surrénaliennes (66). En fin de compte, elle a pour résultat de favoriser la formation du glucose-6-phosphate intracellulaire aux dépens du glucose extracellulaire (67). Une hypothèse relativement nouvelle a été proposée que l'insuline agit dans le cycle métabolique sur le taux ou le degré de la phosphorylation oxydative dans le processus de la régénération de l'adénosine tri-phosphate (ATP) (66). On peut considérer que l'insuline agit comme une vanne cellulaire facilitant le passage du glucose à travers la membrane cellulaire dans la cellule (45), (66).

On attribue à l'insuline un second point d'action, dans la synthèse des acides gras (HOUSSAY (34), MIRSKY (53). Avec l'intention de grouper les phénomènes dus à l'insuline sous une seule action, au lieu d'actions multiples, on postule couramment (66), (67), que l'apport des agents de réduction chimique ou de transfert d'énergie, nécessaire pour la lipogénèse, proviennent de l'oxydation des produits de la glycolyse active, permettant ainsi à la lipogénèse d'être rapportée secondairement seulement à l'apport insulinique et conservant l'action théorique de l'insuline sur un seul point, celui de faciliter la production du glucose-phosphate intracellulaire qui peut ensuite être converti en glycogène. Une relation semblable est maintenue pour la synthèse des protéines; cette synthèse exige la présence d'une métabolisation active du glucose ou des hexoses (BEST (7)).

L'importance de la présence de l'insuline pour assurer un métabolisme normal n'est pas un point de désaccord. La conception classique a vu dans la perturbation de la sécrétion de l'hormone pancréatique, une intervention dans le mécanisme régulateur du métabolisme cellulaire. On a postulé que le tissu pancréatique endocrine altéré possède peu de réserve insulinique et ne peut répondre normalement aux demandes accrues d'insuline. Une hyperglycémie persistante et un régime riche en calories ont été considérés comme des facteurs d'épuisement des îlots (34), (58). Un pancréas ainsi surchargé tenterait une hyper-sécrétion qui le conduirait à l'épuisement du tissu endocrinien et provoquerait ainsi un cercle vicieux déterminant le syndrome diabétique. Un équivalent expérimental de la situation se produit avec des animaux dépancréatés chez lesquels 10-15% des îlots sont préservés; ces restes de tissus produisant l'insuline empêchent l'installation du diabète, mais ne suffisent pas à répondre aux besoins augmentés d'insuline par exemple lors d'une obésité résultant d'un régime riche en calories, et un syndrome diabétique s'ensuit (MIRSKY (53)).

Des altérations hydropiques des cellules bêta des îlots dans les organismes diabétiques ont été données comme preuve de l'épuisement de la glande. Des altérations des cellules bêta chez les animaux

à diabète métahypophysaire et alloxanique, voire le dommage continu du pancréas chez tout diabète animal expérimental permanent et non chirurgical (HOUSSAY (34), MIRSKY (53)), ont été invoqués pour confirmer cette conception. On prétend que presque tous les diabétiques de plus de 40 ans montrent une hyalinisation des îlots tandis que cette lésion n'existe qu'à un moindre degré, presque insignifiant, chez les non-diabétiques (1) (ANDERSON) (HAMILTON (33)).

D'autre part, MIRSKY (53) pense qu'il est rare que l'atteinte extensive des îlots soit suffisamment marquée chez l'homme pour expliquer une diminution de production d'insuline, et que les lésions telles que la fibrose et la hyalinose, trouvées dans les pancréas des diabétiques, se retrouvent fréquemment chez les non-diabétiques d'un certain âge. Un travail récent de NERENBERG (57) indique que la dégénérescence hydropique des cellules bêta n'est pas pathognomonique du diabète, mais reflète un phénomène général d'effort, de tension ("strain" BELL (8) prétend que la croyance classique en une relation entre une réduction des granules des cellules bêta et le diabète est contestable, et que la hyalinisation des îlots n'a pas de signification étiologique dans le diabète (MOSCHOWITZ (55)). On a aussi révélé que la dégénérescence hydropique résulterait d'une infiltration glycogénique, résultat plutôt que cause d'une déficience insulinaire (53). La fonction peut naturellement être compromise sans changement décelable dans la structure des cellules.

Divers faits contradictoires rendent impossible d'identifier définitivement un processus causal particulier. Il y a sans doute des bébés nés avec un pancréas déficient; dans d'autres cas, la capacité fonctionnelle est inadéquate et peut être épuisée par des périodes variées de "stress" ou par des processus pathologiques spécifiques aboutissant à une défaillance; dans tous les cas, les exigences périphériques d'insuline déterminent la violence du "stress", tandis que la capacité résiduelle du pancréas détermine la facilité avec laquelle apparaît la déficience en insuline (MIRSKY (53)). De toute façon le diabète est une maladie dépendant d'une sécrétion d'insuline déficiente ou inefficace par rapport aux conditions dans lesquelles fonctionnent le foie et d'autres glandes endocrines (JOSLIN (39)).

Il est donc clair que le diabète est dû à une insuffisance absolue ou relative d'insuline. On soutient que l'hyperglycémie reflète un mécanisme compensatoire répondant à un pancréas défaillant pour satisfaire aux besoins cellulaires de base. Ainsi l'insuline est nécessaire pour permettre aux mécanismes régulateurs de la glycémie normale de fonctionner, pour stabiliser la glycémie à des niveaux nor-

maux et pour permettre, en même temps, une utilisation tissulaire du glucose adéquate à un niveau glycémique normal, (SOSKIN et coll.(65)). Illustrant le fait que l'insuline joue un rôle qualitatif et non strictement quantitatif, comme tout catalyseur, une fois la quantité minimale nécessaire fournie, LESTRADET (45) cite de nombreuses observations où, avec un dosage d'insuline adéquat, un apport massif d'hydrates de carbone n'a produit qu'une légère élévation de la glycémie suivie d'un retour à la normale dans un délai normal. Ceci est le résultat, non pas d'une augmentation de production d'insuline, mais d'un stockage glycogénique accru dans le foie et d'une néoglucogenèse réduite. L'insuline donnée à un animal diabétique produit une augmentation du pouvoir d'utiliser les hydrates de carbone au niveau glycémique pré-existant; en même temps, elle réduit la concentration de glucose afin que le taux d'utilisation reste à peu près le même (65).

Mécanismes de régulation de la glycémie

SOSKIN (65) et SEARLE (62) ont prouvé que le foie joue non seulement un rôle essentiel dans la régulation du glucose sanguin, mais que le rôle fondamental de l'équilibration glycémique est dû à un mécanisme homéostatique hépatique qui répond à une augmentation de la glycémie par une diminution de la glycogénolyse. A mesure que le glucose est utilisé par les tissus extra-hépatiques et que la glycémie baisse pour revenir à la normale ou même en dessous, le foie répond de nouveau par une reprise de la glycogénolyse. L'hyperglycémie exerce ainsi des effets inhibiteurs sur la glycogénolyse et sur la néogluconogenèse au niveau du foie. L'insuline favorise cette action en lui permettant d'avoir lieu à des niveaux glycémiques plus bas; elle a donc une action analogue au niveau du foie et du tissu musculaire.

LESTRADET (45) cite de nombreux travaux faits sur l'organisme humain intact par perfusion intra-veineuse glucosée accompagnée d'estimations de l'élimination ou du stockage de glucose dans le foie. Les résultats ont montré une fonction hépatique variant entre l'excrétion et le stockage de glucose selon le niveau glycémique et ont indiqué que la disparition extra-hépatique du glucose a été presque identique chez des sujets normaux et diabétiques. Un des travaux qui a établi ce rôle du foie est celui de SOSKIN et coll. (65), sur des chiens normaux et dépancrétés avec des combinaisons différentes de l'apport contrôlé d'insuline et de glucose. Ils ont mesuré le taux du courant sanguin dans et hors du foie et les concentrations en glucose des sangs différents et ont trouvé que le contrôle fondamental du glucose sanguin est exercé par le foie pour lequel le facteur régulateur primaire est la glycémie; il y a ainsi une autorégulation. Ils l'ont comparé à un fourneau sous contrôle thermostatique où le foie représente le fourneau et la glycémie la température de la chambre chauffée, dont les fluctuations déterminent l'arrêt ou la mise en marche. L'insuline est la vis de réglage du thermostat; c'est elle qui règle le degré auquel s'arrête ou recommence le mécanisme du chauffage. Le taux d'utilisation tissulaire, déterminé par le niveau du sucre sanguin, est équivalent à la perte de chaleur dans cet exemple d'un système de chauffage.

Il semble donc bien que la différence entre les courbes de tolérance glucosique chez des sujets normaux et des diabétiques n'est pas due à ce que le normal augmente sa sécrétion d'insuline tandis que le diabétique ne le peut pas, mais à la capacité du foie à répondre par une réabsorption augmentée du glucose. La rapidité avec laquelle agit le foie dépend : 1) de son état de santé, 2) de l'intensité de son état métabolique antérieur au moment où il lui faut

ralentir, arrêter la glycogénolyse, puis déclencher un nouveau type de fonction contraire, la glycogénopexie, et 3) de la présence de l'insuline qui augmente l'efficacité de cette fonction hépatique en facilitant le passage du glucose aux cellules parenchymateuses hépatiques (SOSKIN et coll. (65). Cette courbe "d'hyperglycémie provoquée" (HOUS-SAY (34) et la fonction métabolique du foie dans des conditions expérimentales (STADIE (66) sont conditionnées par le régime antérieur du sujet. On peut donc conclure que la courbe dite "diabétique" d'un test de tolérance au glucose est due à une réponse inadéquate du foie. L'insuline semble agir de façon à déterminer la sensibilité du foie envers le sucre sanguin, déterminant le niveau auquel le foie répondrait par une inversion de sa fonction antérieure (65). Le reste du système endocrine joue aussi son rôle (66), les autres endocrines réglant en même temps le stockage et l'utilisation du glucose et étant elles-mêmes réglées par le niveau du sucre sanguin (23, 34).

Dans l'éventualité où l'effort compensateur de l'hyperglycémie deviendrait déficient, les corps cétoniques peuvent prendre la place du glucose comme source de l'énergie nécessaire (34, 42), jusqu'à un certain degré du moins. Ils sont également utilisables par le diabétique et par le normal. Mais, s'ils atteignent un taux sanguin suffisant, ils peuvent créer une acidose qui, par elle-même, par retentissement sur les enzymes cellulaires (16), par une déséquilibration du potassium intra-cellulaire, ou par des interactions hormonales anti-insuliniques associées, peut réduire l'entrée du glucose dans les cellules aussi bien qu'amener au coma diabétique (45). Lorsque on fournit suffisamment d'insuline, de plus petites quantités de glucose sont utilisables de façon adéquate et le glycogène hépatique est reconstitué avec, pour résultat, une réduction du catabolisme des lipides et une réduction consécutive de la formation des corps cétoniques (22, 53). Il est évident que la production de corps cétoniques résulte aussi d'une diminution de la synthèse des acides gras à longue chaîne à partir des fragments carbonés à deux atomes qui, en l'absence de cette synthèse, subissent une oxydation et forment des corps cétoniques (66).

En résumé, la nouvelle théorie, appelée une fois la théorie de surproduction car elle accusait l'augmentation de la production compensatrice de glucose par le foie d'être la cause des symptômes diabétiques essentiels, en contradiction avec la théorie de la non-utilisation du glucose par les tissus, considère que des perturbations dans l'équilibre dynamique des facteurs de régulation métabolique amènent des réponses compensatrices des mécanismes régulateurs qui aboutissent à l'hyperglycémie et à la glucosurie qui peuvent être corrigés

par l'administration d'insuline. Le traitement doit être orienté vers l'apport de l'insuline nécessaire, et, d'un point de vue théorique, des restrictions diététiques ne sont pas nécessaires, puisqu'avec un apport exogène suffisant d'insuline, les mécanismes de régulation de l'organisme peuvent fonctionner d'une manière normale (45) (LESTRADET). On considère que l'insuline est seule capable d'abaisser la vanne cellulaire et rend inutile l'hyperglycémie. Avec une dose suffisante d'insuline, le diabétique peut se comporter exactement comme un sujet normal en ce qui concerne le métabolisme glucidique et n'a pas besoin d'un régime restrictif (GILBERT-DREYFUSS et coll (28)).

L'essentiel de cette théorie est appuyée par des données expérimentales récentes et la théorie est de plus en plus généralement acceptée dans ses diverses parties, ce dont on voit le reflet dans les commentaires de JOSLIN (39) et de DUNCAN (22). Cependant, l'effet de cette théorie sur les applications thérapeutiques cliniques n'est pas le même partout.

CARACTERE PARTICULIER DU DIABETE INFANTILE.

Le caractère le plus essentiel du diabète infantile est qu'il touche des individus en pleine croissance. Outre qu'il existe des courbes caractéristiques de la croissance générale, avec une croissance staturale plus ou moins rapide à un âge qu'à un autre, il y a des différences notables de la croissance entre les différents segments du corps. Cette inconstance dans la régulation du développement d'un jour à l'autre, reflète un caractère héréditaire de chaque individu aussi bien que l'instabilité et l'irrégularité de l'appareil endocrinien, des processus digestifs et de la régulation métabolique. Ces variations générales du développement exigent un apport adéquat de nourriture destiné à satisfaire les besoins qualitatifs pour les aliments nutritifs essentiels et les besoins quantitatifs énergétiques, vu l'activité physique intense de l'enfant.

Il existe chez l'enfant une susceptibilité plus grande aux infections, d'où une plus grande fréquence de celles-ci. Les réactions de l'enfant aux événements aigus sont aussi plus marquées. L'enfant est plus sensible également du point de vue émotionnel, répondant d'une façon intense aux difficultés dues aux changements lors de son développement et à l'ajustement émotionnel et psychologique qui sont requis pendant ce développement et cette maturation.

Chez l'enfant diabétique, les manifestations de tous ces facteurs sont accentuées (31). Le caractère fluctuant de l'enfance sur les plans physique et émotionnel est exagéré et aide à expliquer la grande labilité bien connue du diabète infantile (22). L'enfant montre une sensibilité extrême et une instabilité neuro-endocrinienne qui l'expose à des variations continuelles de l'équilibre glucidique (12). N'oublions qu'au niveau du foie de l'enfant, il existe une réserve glycogénique faible et labile qui, à une diminution légère, répond rapidement par une augmentation des corps cétoniques circulants. Cette carence hépatique entraîne en retour une incapacité du foie à métaboliser les corps cétoniques. C'est la situation qu'on retrouve dans le diabète aussi bien que dans le jeûn et dans les vomissements cycliques avec acétonurie.

En conséquence, l'application d'une thérapeutique efficace du diabète est rendue plus délicate. Un bon traitement doit avoir comme objectifs primaires la satisfactions des besoins nutritifs et le respect des conditions permettant un développement émotionnel et psychologique et une conduite de la vie normaux; et l'instabilité du diabète dans l'enfance exige une action efficace et un contrôle continu (22,31,39,45,47).

LE REGIME RESTRICTIF ET LE REGIME LIBRE

Comparaison.

La découverte de l'insuline a marqué le début d'un traitement efficace du diabète. Son emploi a été combiné à une diététique qui variait selon les vues des écoles thérapeutiques ou des cliniciens. Une multitude de prescriptions diététiques variables se développent au cours des années, fournissant une diversité surprenante de solutions diététiques (61). Ce fait est illustré par la citation de FRANCOIS (27) de l'opinion de BAKACH, qu'il existait un choix de standards tous recommandés par des autorités différentes bien connues, parmi lesquels on pouvait choisir pour établir des régimes caloriques, ces standards variant de 20-300%. Avec l'apparition des insulines plus lentes et la connaissance des mauvais effets des régimes inadéquats et trop restrictifs sur la croissance des enfants, on a fait plus attention de ne pas mettre en danger la croissance et le développement et on a prescrit des régimes qui satisfaisaient plus généreusement aux exigences reconnues des enfants normaux, jusqu'à ce qu'existe un accord général (31), (61) qu'il n'y a pas de correction diabétique en elle-même, mais que la thérapeutique à l'insuline est efficace. Les prescriptions diététiques actuelles, bien que variant un peu entre elles, s'approchent au maximum d'un régime moyen normal pour l'enfant (21), (59). L'intention principale d'une mesure soigneuse d'un régime prescrit ou contrôlé est donc de ne pas restreindre ni limiter, mais d'assurer un apport de nourriture constant d'un jour à l'autre (22), particulièrement dans ses valeurs hydrocarbonées. Le but en est surtout de faciliter les ajustements du dosage quotidien d'insuline, qui est destiné à couvrir exactement le métabolisme du surplus individuel en glucides (6).

Le régime libre s'est appelé ainsi afin de se distinguer clairement des régimes restrictifs, parce qu'il permettait un apport plus grand d'hydrates de carbones et permettait à l'enfant de choisir selon son goût la quantité et la composition de ses repas dans le cadre du menu familial normal quotidien et dans les limites des enfants normaux. Dès le début, une condition de ce régime exigeait que la nourriture ne dévie pas de celle que mangent les enfants normaux (LICHTENSTEIN (47)). Il devenait nécessaire de prendre des précautions contre les excès d'indulgence alimentaire et d'indiquer des restrictions contre celles-ci et de fixer des limites aux pâtisseries, desserts très sucrés, etc...(GUEST (31)). On soulignait l'importance d'une régularité d'alimentation avec un apport relativement constant pour éviter une suralimentation (ANGLESON (24), BERNHEIM et coll. (5)). Le régime

libre devenait un régime sain normal. Certains cliniciens instruisaient les parents sur les lignes générales de ce que signifie un régime normal (GUEST (30); FANCONI (25) et WALLGREN, cité par ENGLESON (24), proposent l'adoption du terme "régime normal" puisque c'est en vérité de cela qu'il s'agit.

L'insuline est dosée selon les indications sanguines et urinaires en permettant une légère hyperglycémie et glucosurie. On a montré (GUEST (30) et LICHTENSTEIN (47) qu'un tel régime donne de bons résultats et une régulation excellente quand une quantité suffisante d'aliments variés et de bonne qualité est à la disposition de l'enfant. Son appétit détermine la quantité d'hydrates de carbone ingérée, et cela d'une façon relativement constante. Ce régime permet par sa flexibilité des variations selon des coutumes culinaires régionales et sociales.

Les similitudes, donc, entre ces deux lignes de conduite qui représentent les deux écoles de pensées principales en opposition sont plus nombreuses que les différences qui ne sont pas considérables (GILBERT-DREYFUSS (28). La constatation récente de JACKSON (36) que les différences entre son traitement et celui de GUEST ont certainement diminué illustre la situation. JOSLIN a dit que le régime préconisé par LICHTENSTEIN différerait peu du régime moyen prescrit généralement aux enfant diabétiques. DEMOLE (18) constate que la ration recommandée par TOLSTOI ou par les pédiatres scandinaves ne diffère guère des chiffres considérés aujourd'hui comme raisonnables. ROYER(61) les appelle "régime normal contrôlé" et "normal spontané"

Voici comment se présente par exemple, le traitement insulinique avec régime normal non-contrôlé, suivant des principes sur lesquels on est généralement d'accord (BERNHEIM et coll. (5) :

L'alimentation, semblable à celle des autres enfants avec une ration calorique suffisante, évitant les graisses, normalement équilibrée, est tenue de varier peu d'un jour à l'autre. Les besoins en insuline sont adaptés quotidiennement d'après les examens d'urine faits 3 - 4 fois par jour, les doses étant modifiées chaque matin en fonction des examens de la veille. Les parents tiennent compte de l'exercice de l'enfant, des facteurs psychologiques (émotions) et des variations de l'alimentation ordinaire, avant de modifier les doses. Une instruction soigneuse est donnée aux parents, et éventuellement aux enfants quand ils seront suffisamment grands.

Variant de fréquence selon les cliniques, des examens périodiques en clinique sont nécessaires pour contrôler si tout est bien équilibré.

Critiques au régime normal non-contrôlé.

La chimiothérapie, l'amélioration générale des soins du diabétique et l'éducation des malades ont tous aidé à éviter les catastrophes de l'infection et du coma comme causes principales de la mortalité du diabétique (10, 20). Avec l'augmentation de la survie ainsi accordée, il s'est développé davantage d'altérations vasculaires dégénératives qui ont fini par donner plus de soucis en devenant le facteur principal de la mortalité diabétique (11, 22).

Il s'est accumulé de nombreuses données statistiques sur la fréquence des complications et le taux de la mortalité, dont une étude détaillée dépasserait les limites de ce travail. Ces données sont très difficiles à interpréter exactement; elles couvrent des périodes pendant lesquelles ont été introduits des types de traitement insulini-que différents et d'autres armes médicales tels les antibiotiques; elles comprennent des cas de gravité différente, de début et d'évolution divers, aussi bien que de durées variables; elles proviennent de centres où variaient les degrés de perfection des soins, selon les installations, les obstacles matériels à l'arrivée du malade en clinique, tous facteurs influençant l'efficacité du traitement; elles comprennent des malades différant d'éducation et de compréhension. De ce fait, varie non seulement la fréquence générale des types de complication d'un pays à l'autre, mais aussi la fréquence des taux de morbidité et de mortalité dans un même pays, à différentes périodes.

Plusieurs facteurs ont été accusés de causer ces dégénérescences vasculaires prématurées, mais ils ont encore à être confirmés définitivement et à être rapportés aux perturbations qui existent derrière le diabète. Parmi ceux-ci, ce sont l'âge, le sexe, l'emploi de l'insuline, le type de régime, l'hypercholestérolémie avec excès de cholestérol dans le régime, l'hyperglycémie et la glycosurie (DOLGER (20), l'obésité, les accidents répétés d'acido-cétose et d'hypoglycémie une sécrétion exagérée d'ACTH (51) (MALLET) et d'hormones surrénaliennes (BECKER et coll. (2), la durée de la maladie (14, 20, 51, 52, 70) et un mauvais contrôle (13, 24, 36, 39, 40, 48).

L'accusation portée contre l'hyperglycémie de jouer un rôle dans l'apparition des complications dégénératives (MOSENTHAL (56) n'est pas du tout admise généralement; ce rôle est même nié par BOULIN et JOSLIN (61). A cette théorie on oppose le manque de relation directe entre le contrôle glycémique et la dégénérescence (TOLSTOI (68) et les observations que les altérations dégénératives peuvent souvent être trouvées longtemps avant que le diabète soit découvert (DOLGER (20).

On attribue souvent une signification à la durée de la maladie, puisque l'artériosclérose semble généralement être parallèle à la durée du diabète (GUEST (31)).

Bickel a constaté que les atteintes vasculaires propres au diabète ne suivent pas strictement les lois de la sclérose artérielle physiologique et ne s'y conforment pas toujours (10). MIRSKY (53) prétend que le diabète est dû à un processus qui produit deux effets concomitants, l'un en relation avec le métabolisme des aliments, et l'autre avec le métabolisme des vaisseaux sanguins, que toute forme de diabète expérimental est en relation avec les seuls troubles métaboliques et non pas avec le syndrome total de l'homme. LUNDBAEK (49) conclut que l'angiopathie diabétique peut être considérée comme une maladie spécifique généralisée. Suivant cet ordre de pensée, d'autres observations considèrent les lésions diabétiques rétinienues et rénales comme des manifestations d'un processus pathologique donné, dues vraisemblablement à une hyperfonction cortico-surrénalienne et à un métabolisme désordonné de la vitamine B₁₂ (BECKER et coll. (2)). Il se peut bien que les complications vasculaires du diabète constituent un aspect inhérent à la maladie dont l'étiologie et la prévention nous sont peu connues et que le traitement soit dirigé non contre les causes de la maladie, mais qu'il reste palliatif et symptomatique (DOLGER (21)). Pour BICKEL, l'insuline est une médication purement symptomatique et palliative (10).

Le facteur qui a reçu le plus d'attention et dont on entend parler le plus souvent comme critère de succès d'une thérapeutique, est celui du contrôle du diabète (KEIDING et coll. (40), SHERRIL (63)). C'est une expression qui a souvent provoqué la confusion. Le contrôle du diabète, qui - pour nous - est l'évaluation des critères cliniques et sociaux permettant d'établir s'il existe un trouble ou une menace pour la santé du malade, a souvent été confondu avec le contrôle du régime, ou de la discipline diététique, quelle que soit, de la part du malade. Beaucoup de critiques ont considéré l'enfant au régime normal spontané comme un patient dont la discipline diététique est mauvaise (BOULIN et coll. (12)). On a fait mention en particulier des épisodes d'hyperglycémie, de glucosurie et de coma comme preuve d'un mauvais contrôle (ENGLESON (24)). Une légère hyperglycémie, réfléchie dans une glucosurie modérée, est admise dans le régime normal et n'est pas considérée comme un manque de contrôle aussi longtemps que tous les autres critères ci-dessous mentionnés sont remplis, y compris d'éviter strictement le coma. LUNDBAEK (48) est de l'opinion que les études n'indiquent pas d'une façon certaine que les manifestations lointaines du diabète

soient moins fréquentes chez les patients avec un status métabolique plus proche de la normale, et qu'il est difficile de démontrer statistiquement une connection entre l'anormalité et le contrôle diabétique. Il conclut que la possibilité d'une telle corrélation parle déjà en faveur des contrôles stricts, montrant encore que le status métabolique et le contrôle diabétique sont des termes sujets à discussion quant à leur signification. Cependant GUEST, ROYER et d'autres, qui prescrivent les régimes normaux non-contrôlés avec une thérapeutique insulinique adéquate, insistent sur un contrôle strict du diabète, et demandent des examens fréquents du sucre urinaire pour garantir l'administration d'une quantité suffisante d'insuline. Ils prétendent à un haut degré de succès, dans l'observation par leurs malades des prescriptions générales, donc une bonne discipline thérapeutique; la critique du contrôle du régime ne doit donc pas être confondue avec la critique d'un mauvais contrôle du diabète (BERNHEIM et coll. (5)).

La différence la plus marquée entre les deux conceptions thérapeutiques prédominantes réside dans les standards utilisés pour apprécier le contrôle du diabète. On est généralement d'accord qu'un contrôle poussé est nécessaire pour avoir une bonne régulation du diabétique. Presque tous les points de vue s'accordent sur d'autres aspects d'un bon contrôle manifesté par une croissance et un développement normaux, par l'absence de cétonurie, d'hypoglycémie et de coma diabétique, par la résistance aux infections, par l'énergie normale, la bonne humeur, l'adaptation sociale et professionnelle et la possibilité d'éviter ou de minimiser les complications tardives (DUNCAN (22), JOSLIN (39), (ROYER (61)).

L'aspect de ces standards de contrôle le plus disputé, même aujourd'hui, jusqu'à un certain point, est le degré de contrôle de la glycémie et de la glucosurie. Une constance normoglycémique et aglucosurique, ou au moins une glycémie et une glucosurie aussi proche que possible de cet idéal, étaient exigées par l'école du régime contrôlé (12, 31, 40, 58, 70). Cette tendance fut un temps exagérée au point qu'elle admettait qu'il était important d'atteindre la disparition complète de la glycosurie même au prix de quelques petits accidents hypoglycémiques (BERTOYE et coll. (6). De nos jours cette rigidité n'est plus de mise, comme le montrent les craintes exprimées par P. WHITE et JOSLIN et autres (BOULIN et coll. (12), (DUNCAN (22), qu'il est difficile d'éviter le choc hypoglycémique avec une aglucosurie; P. WHITE a recommandé la tolérance d'une glucosurie de moins de 10% de l'apport hydrocarbonné total chez les malades soignés hors de l'hôpital.

Le traitement par le régime normal non-contrôlé tolère

en général - bien qu'il y ait des différences dans la conception de la liberté du régime - (ENGLESON (24), une hyperglycémie et une glucosurie modérées. Les limites exactes varient légèrement selon les cliniques. Toutes exigent cependant que la polyurie et l'acétonurie soient soigneusement évitées (9, 31, 46, 61).

Une opinion extrêmement différente est celle de TOLSTOI (68) qui n'attache pas d'importance à la glycosurie ni à l'hyperglycémie, aussi longtemps que les autres symptômes du diabète ne sont pas présents et que ses patients se portent bien ou maintiennent leur poids; Il admet qu'aucune preuve n'a démontré la nocivité de l'hyperglycémie et de la glucosurie. Une autre opinion proposée est la notion d'un étiage hydrocarboné minimum (GILBERT-DREYFUSS et coll. (28), en dessous duquel il y a une corrélation entre l'apport hydrocarboné et l'insuline nécessaire pour l'équilibration et en dessus duquel disparaît la notion d'une tolérance hydrocarbonée et où l'absorption de quantités massives d'hydrates de carbone n'entraîne ni hyperglycémie, ni glucosurie, ceci permettant d'exclure le besoin d'analyses urinaires quotidiennes, une fois trouvée la quantité d'insuline nécessaire. Cependant, des variations des besoins insuliniques à l'occasion de causes diverses, en particulier des émotions, nécessitent une surveillance stricte, et la plupart des cliniques utilisant le régime normal attachent une importance capitale au besoin d'un contrôle modéré de la glycémie et de la glucosurie par des dosages quotidiens de sucre et de l'acétone urinaire d'après lesquels les dosages d'insuline peuvent être réglés.

Il n'est pas exceptionnel de trouver dans les critiques dirigées contre le régime libre en général, que la tolérance large telle qu'elle est défendue par TOLSTOI, se trouve mise dans le même groupe que la moindre tolérance telle qu'elle est proposée par LICHTENSTEIN, etc., et sont considérées l'une et l'autre comme des traitements sans contrôle (WILSON (70); mais il existe des auteurs qui les distinguent (DEMOLE (18)).

Il existe un accord assez général sur le fait que les complications dégénératives sont d'autant moins fréquentes que le contrôle diabétique est meilleur. Comme nous l'avons vu, les standards pour le contrôle sont acceptés sauf pour la signification de l'hyperglycémie et de la glucosurie, bien que des critiques du régime normal non-contrôlé en prévoient eux-mêmes une certaine quantité inévitable. Un standard universel de mesure pour un bon contrôle n'est pas encore en usage, malgré les efforts de standardiser une telle échelle comprenant l'hyperglycémie et la glucosurie comme facteurs négatifs (ENGLE-

SON (24), (KEIDING et coll. (40).

On a fait remarquer que, dans beaucoup de cas de diabète il peut y avoir une large différence entre la glycémie et le niveau de sucre dans l'urine, que la glucosurie seule est un indice inexact du besoin d'insuline et doit être combinée avec trois déterminations préprandiales du sucre sanguin pendant la journée de chaque examen clinique périodique (JOHN (38).

Une consommation exagérée d'insuline a été attribuée à l'absence d'un contrôle alimentaire (BOULIN et coll. (13). En réfutation de cette critique, les rapports de LICHTENSTEIN (47) par exemple et d'autres cliniciens scandinaves, de BIANCO à Lyon (9) et de GUEST (31), montrent que les dosages d'insuline qu'ils ont trouvés nécessaires étaient équivalents en général aux dosages pour les enfants à régime réglé. LESTRADET (45) et ROYER (61) ont observé que, dans un nombre considérable de leurs cas de transition d'un régime contrôlé au régime non contrôlé, il y avait une augmentation marquée de la consommation d'insuline, mais ils ont également observé que la plupart de ces augmentations représentaient l'insuline nécessaire à une simple équilibration de diabète chez ces enfants qui n'étaient que peu ou pas contrôlés du tout précédemment. Le point important à considérer est que le danger de la thérapeutique à l'insuline ne réside pas dans l'importance d'un dosage donné, mais dans l'absence d'adaptation de ces doses aux besoins insuliniques du sujet.

L'hyperglycémie permise par les limites plus larges du régime non-contrôlé a été accusée de conduire au surmenage des îlots pancréatiques et à leur épuisement (DEMOLE (18), JOSLIN et coll. (39). Cette opinion que la stimulation excessive peut, dans certaines conditions, conduire à la dégénérescence et à la disparition des cellules insulino-sécrétrices (HAIST (32) et plus particulièrement que l'hyperglycémie peut avoir à la longue un effet nocif (BICKEL (10), dérive dans la plupart des cas des travaux de DOHAN et LUKENS (19) qui, ont produit une dégénérescence hydropique des îlots et un diabète persistant dans les chattes, par l'administration intra-péritonéale de grandes quantités de glucose, et ont observé l'existence d'une relation entre le développement des lésions des îlots et le degré et la durée de l'hyperglycémie. Ces auteurs aboutissent à la conclusion que la réponse cortico-surrénalienne est moins importante que l'hyperglycémie dans la production des dégâts des îlots.

En revanche, il faut rappeler qu'on doit, non seulement faire des réserves considérables lorsqu'on utilise des conclusions con-

cernant le diabète expérimental d'une espèce d'animal de laboratoire à propos d'une autre, mais surtout qu'il est encore plus hasardeux d'appliquer les conclusions concernant le diabète expérimental au diabète sucré de l'homme (SOSKIN (64)). En particulier, de telles données ne permettent aucune sorte d'évaluation quantitative de l'hyperglycémie par rapport à la fatigue des îlots, si cela même existe d'une façon qualitative chez l'homme. D'ailleurs, on sait que la croissance des îlots est stimulée par une augmentation du besoin d'insuline endogène et que, si l'apport calorique est inférieur au niveau nécessaire à la croissance générale, les îlots croissent insuffisamment (HAIST (32)).

On a aussi observé que le manque de stimulation du pancréas défaillant dans l'expérimentation animale, peut être aussi dangereux que son hyperstimulation (SOSKIN (64)). Aucun nouveau-né d'une mère diabétique n'est né diabétique et beaucoup de ces bébés ont présenté une hypertrophie compensatrice des îlots amenant aux réactions hypoglycémiques post-natales (BERNHLEIM et coll. (5)). Plusieurs observations ont indiqué qu'une augmentation de l'apport d'hydrates de carbone améliorerait la tolérance hydrocarbonée et que la quantité d'insuline nécessaire à contrôler la glucosurie n'augmentait pas lorsque le régime était augmenté en valeur calorique (21).

On a attribué au régime non-contrôlé et à son hyperglycémie, une sensibilité augmentée aux infections due à l'hyperglycémie et à l'encombrement des cellules par le glucose. Une amélioration de la résistance aux infections est cherchée lors du traitement énergétique du diabète, par l'intermédiaire de l'abaissement du sucre sanguin (DEMOLE (18)). Le manque d'une base théorique pour cette conception a déjà été considéré plus haut. LICHTENSTEIN (47), GUEST (31), ROYER (61) et d'autres constatent que leurs patients mis au régime normal non-contrôlé résistent non seulement très bien aux infections, mais même mieux qu'au régime contrôlé.

Avantages du régime normal non-contrôlé.

Un enfant diabétique dont le diabète est mal contrôlé ne se développe pas normalement. Son développement statural et pondéral est retardé et souvent la puberté est gênée. LICHTENSTEIN (47), rapportant ses expériences de 15 années de régime libre, a trouvé que ces enfants présentent généralement un développement dans les limites normales sans tendance au retard ou à l'obésité, sans aucune hépatomégalie persistante, et qu'ils ne rencontrent pas de difficulté ou de

retard de la puberté. GUEST (31) a constaté des résultats semblables après 8 ans d'application du régime non-restreint. BIANCO (9) a trouvé que beaucoup d'enfants mis au régime non-contrôlé après avoir été au régime restreint, et qui étaient en retard, ont pris du poids depuis le changement. DEBRE, ROYER, LESTRADET et GAUTIER (17) sont arrivés à la conclusion que le meilleur traitement du syndrome de Mauriac, outre l'apport d'une quantité d'insuline suffisante, est une alimentation énergétiquement suffisante et riche en hydrates de carbone, et qu'un bon moyen d'y parvenir est le régime libre. FANCONI, in discussione (17) a remarqué qu'il a aussi eu de bons résultats avec l'insuline et le régime libre (normal) et que depuis qu'il l'applique, il n'a plus vu de Syndrome de Mauriac.

Du fait que la plupart des régimes contrôlés correspondent maintenant à des diètes remplissant les mêmes exigences nutritionnelles que celles des enfants normaux, ces anciens avantages du régime non-contrôlé ont disparu.

On attribue à l'emploi du régime non-contrôlé une moindre fréquence des accidents hypoglycémiques et du coma diabétique (BIANCO (9)). GUEST trouve que dans son service, ces accidents sont rares (31). FANCONI (25) remarque qu'il ne doit hospitaliser ses enfants qu'exceptionnellement depuis l'introduction de la diète normale et note un autre succès qui consiste en la diminution de 50% dans la fréquence des comas et des pré-comas. L'importance de cet argument se voit dans l'adoption de standards de glucosurie plus flexibles de la part des auteurs qui critiquent le régime normal.

Les bénéfices psychologiques sont attribués à l'absence de contrôle alimentaire (9), (30), (46), (47). Plus simple est le régime, moindres sont les perturbations émotionnelles chez le malade et sa famille (21). L'anxiété des parents peut être dissipée et l'enfant rassuré; une participation plus soutenue de l'enfant à la vie familiale réduit les effets d'invalidation psychologique et le malade a moins de règles médicales qui le différencient des autres.

Un des plus grands avantages du régime normal réside dans la qualité de son contrôle du diabète qui exige plusieurs examens quotidiens des urines pratiqués à la maison du malade par les parents, et éventuellement par le malade lui-même, pour donner des points de repère exacts et continuels pour le dosage quotidien de l'insuline et pour une situation d'urgence qui peut se présenter. Ainsi le coma diabétique et les accidents hypoglycémiques sont évités. De cet avantage se déduit la critique de la conception du contrôle insulinique basé sur

un apport alimentaire donné lors de régime mesuré. Un régime moyen normal est basé sur une moyenne statistique qui représente des variations d'une certaine importance dans la quantité et la qualité des aliments selon des coutumes culinaires et sociales. La variabilité des besoins des enfants d'un jour à l'autre ne garantit pas que le régime moyen normal puisse remplir ces besoins chaque jour. D'autres variantes, telles que le contenu exact en glucides, lipides et protéines des aliments et la qualité variable de la digestion avec les variations qui en résultent dans l'approvisionnement quantitatif des cellules en produits finaux entrent aussi en ligne de compte et permettent de mettre en doute le besoin et la sagesse de calculer des doses d'insuline fixes dans les régimes fixes (ROYER (61). En permettant à un enfant de décider de l'apport alimentaire nécessaire en s'efforçant de le maintenir dans certaines limites, on assure une correspondance plus exacte entre les besoins et l'apport. Les exigences alimentaires réelles d'un individu diabétique ne peuvent pas être fixées par une formule, vu les différences extrêmes entre les différents individus et chez la même personne d'un jour à l'autre (DOLGER (21). Le contrôle urinaire continu est le meilleur guide de la dose nécessaire d'insuline, qui peut ainsi toujours être maintenue aux niveaux quotidiens nécessaires.

Pour la défense du régime libre et la critique du régime pesé, on a dit (FANCONI (25), GUEST (31), LICHTENSTEIN (47), qu'un bon contrôle - comme il est envisagé par les principaux promoteurs du régime pesé - n'est obtenu que dans un petit pourcentage des cas, tandis qu'un grand pourcentage est mal contrôlé (51). On connaît bien les difficultés de faire observer aux malades une obéissance même relative à leur régime. Une acceptation réaliste de ce fait se réfléchit dans le conseil de DEMOLE (18) de ne pas exiger une observation exacte du régime et de recommander seulement le moins d'écarts possible. Le régime non-contrôlé permet aussi, dans les limites raisonnables, la continuation des préférences alimentaires individuelles et le groupe (JOHN (38) qui peuvent poser de grands problèmes aux malades tenus à un régime strict, qui ne tient pas compte de ces préférences. Ainsi, le médecin traitant ne sera pas trompé par un malade qui triche dans son régime et le malade ne mettra pas en danger sa santé.

Les rapports sur l'application prolongée du régime non-contrôlé communiqués par LICHTENSTEIN et GUEST montrent que la fréquence des complications dégénératives avec le régime libre n'est certainement pas supérieure aux meilleurs résultats obtenus par les régimes contrôlés. Le régime normal n'est pas en usage depuis suffisamment longtemps pour avoir déjà produit des données d'une grande étendue. BICKEL

a remarqué que la méthode pratiquée par TOLSTOI et appliquée par lui-même occasionnellement a donné en apparence et pendant de nombreuses années des résultats comparables à ceux des traitements les plus sévères, mais il considère que cette manière d'envisager le problème doit être à la longue défavorable du fait de l'effet théoriquement nocif de l'hyperglycémie. Il semble donc qu'on peut avoir de bons résultats avec la liberté alimentaire.

Il semble qu'avec n'importe quelle sorte de conduite de traitement, des lésions dégénératives significatives demandent 15-20 ans pour se développer. Donc, ce n'est que chez les malades qui souffrent d'un diabète depuis environ 20 ans, qu'on pourra voir une vraie image de la relation entre le type de régime et la fréquence et la sévérité des complications (WILSON (70)).

La méthode.

A la Clinique Universitaire de Pédiatrie de Genève, le traitement se déroule de la façon suivante : Quand l'enfant arrive en clinique, on essaie de réaliser aussitôt que possible une équilibration initiale, en manipulant les injections d'insuline et l'alimentation si nécessaire. Une fois stabilisé, l'enfant est libre en clinique, c'est à dire qu'il mange les mêmes repas que les autres enfants et qu'il lui est permis de se déplacer et d'être actif selon ses possibilités et ses désirs. Les examens d'urines se font trois fois par jour, le matin à jeun, à midi et à 17 heures. On tolère une glycosurie pour les 24 heures ne dépassant pas 30 grammes pour mille, sans permettre ni trace d'acétone ni polyurie. En période de stabilisation, et aussi longtemps que nécessaire après, on contrôle la glycémie et tente d'éviter qu'elle dépasse 150 milligrammes pour cent environ. On essaie d'arriver par une seule injection quotidienne d'insuline mélangée à couvrir les besoins des 24 heures.

Une fois chez lui, l'enfant équilibré mène une vie pareille à celle de ses frères et soeurs, avec quelques différences minimes. Au début, les parents continuent à contrôler les urines trois fois par jour, en réglant les dosages d'insuline de chaque jour selon les résultats du jour précédent. Ils prennent contact aussi souvent que nécessaire avec la Policlinique Universitaire de Pédiatrie ou leur médecin-traitant qui suit l'enfant. On pratique un examen de la glycémie au moment d'une visite chaque semaine et celui des trois échantillons d'urine de la veille gardés par les parents. Tant que l'enfant se développe normalement et reste stabilisé, on espacé de plus en plus les visites à la Policlinique et ses contrôles glycémiques, jusqu'à une visite par mois et moins souvent si possible. En même temps, on peut réduire la fréquence des examens urinaires à la maison à deux par jour. Pour faciliter la technique aux parents, on leur permet de garder trois portions des urines récoltées aux trois périodes de la journée et de les examiner mélangées ensemble pour donner un résultat combiné. Si la glycosurie monte en dessus des limites permises, ils pratiquent alors un contrôle de l'acétonurie.

L'enfant est nourri normalement; il mange la même nourriture que ses frères et soeurs. On engage ses parents à lui donner un régime normal régulier comme aux autres enfants de la famille. Dans le cas où il survient une infection ou une maladie, ou si l'enfant ne

mange pas bien pour une raison quelconque, le contrôle des urines se fait plus souvent dans la journée pour mieux calculer le dosage correct d'insuline. Si l'enfant doit augmenter son activité physique, on conseille de lui donner des hydrates de carbone avant qu'il ne commence.

Impressions sur les résultats.

Dans notre clinique, ce traitement au régime normal se pratique depuis 1953. Il faut cependant noter que depuis la découverte de l'insuline, c'est à dire depuis 30 ans, la Clinique de Pédiatrie de Genève a toujours insisté sur la nécessité des quantités quotidiennes suffisantes d'hydrates de carbone. On y a toujours estimé que mieux valait plus d'insuline et plus d'hydrates de carbone que le contraire, ceci pour assurer autant que possible aux diabétiques une croissance normale.

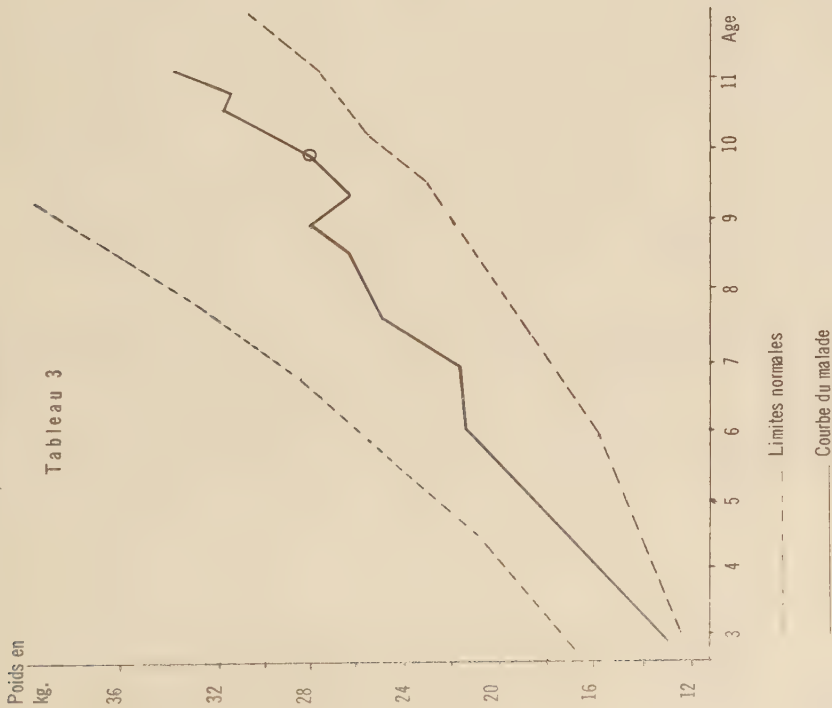
Notre impression subjective sur le régime normal confirme l'opinion de FANCONI, LICHTENSTEIN, GUEST, DEBRE, FRANCOIS et de nombreux autres auteurs. Nous manquons cependant de recul pour porter un jugement définitif sur cette méthode. Disons simplement que parmi les enfants que nous suivons régulièrement depuis deux à trois ans, le diabète est bien contrôlé, les accidents (hypoglycémie, cétose) sont exceptionnels, la croissance staturo-pondérale est normale. La qualité du contrôle varie évidemment d'un cas à l'autre suivant l'intelligence et l'application des parents et la discipline des enfants. Nous sommes en tous cas certains que ces enfants sont au moins (sinon mieux) contrôlés et équilibrés qu'avant l'introduction du régime normal, que leur croissance est plus régulièrement normale * et que leur psychisme est meilleur, délivrés qu'ils sont des complications et soucis que représente le régime pesé. Leur plus grande participation à une vie normale pour leur âge est certainement un grand atout pour le régime normal et s'est récemment traduite par la possibilité de les envoyer pendant quinze jours au premier camp romand de vacances pour enfants diabétiques.

En terminant, nous voudrions souligner que, pour garantir un bon contrôle des urines des enfants par la famille, il faut avoir des moyens qui sont simples pour les parents et qui permettent le minimum d'erreur. Pratiquement, nous conseillons comme exemple, le tableau suivant, utilisé dans notre clinique, que le praticien peut conseiller aux parents comme moyen de garder un dossier fidèle des trouvailles lors des examens de l'urine, et qui donnera des chiffres exacts, ordonnés et toujours sous la main pour le calcul des doses d'insuline et comme indice de l'évolution clinique.

* Voir deux exemples de développement dans les tableaux ci-dessous.

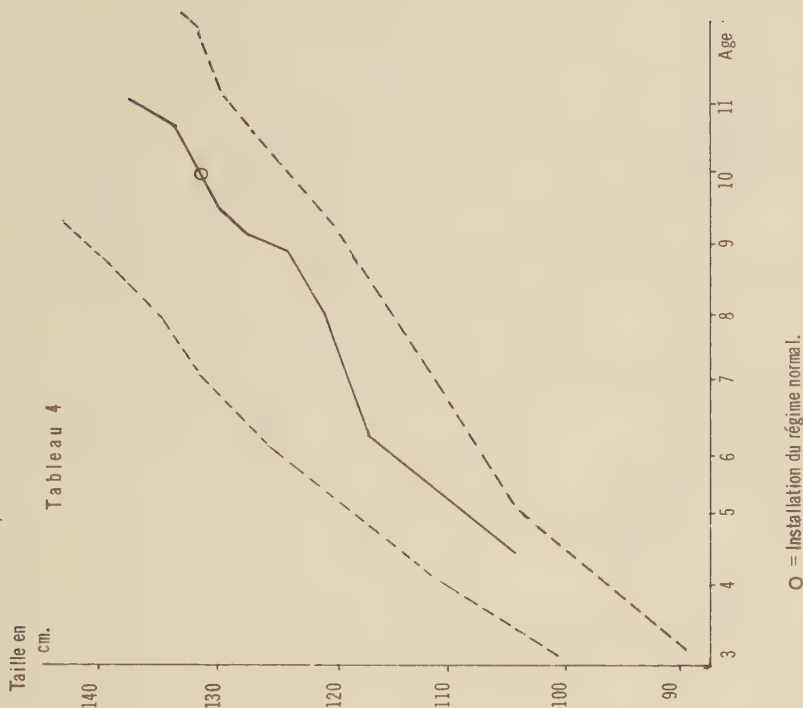
R. D., né le 15 octobre 1945

Tableau 3



R. D., né le 15 octobre 1945

Tableau 4



BIBLIOGRAPHIE.

1. ANDERSON, W.A., Pathology, C.V. Mosby Co. 2e.éd. Paris, 1953.
2. BECKER, B., MAENGWYN-DAVIES, G.D., ROSEN, D., FRIEDENWALD, J.S. & WINTER, F.C. The adrenal cortex and B vitamins in diabetic retinopathy. Diabetes 1954, 3, (175-187).
3. BELOFF-CHAIN, A., CHAIN, E.B., BOVET, D., POCCHIARI, F. CATANZARO, R. & LONGINOTTI, L. Metabolism of hexose phosphate esters. Biochem. Journal 1953, 54, (529-539).
4. BELL, E.T. Hyalinisation of the Islands of Langerhans in Diabetes Mellitus. Diabetes, 1952, 1, (341-344).
5. BERNHEIM, M., FRANCOIS, R., & BIANCO, E. Traitement du diabète par le régime libre. Pédiatrie, (Lyon), 1954, 9, (122-136).
6. BERTOYE, P., BERTOYE, A. & MEYNADIER, A. Résultats de la méthode de Brush dans le traitement du diabète infantile. Pédiatrie (Lyon), 1949, 4, (217-220).
7. BEST, C.H. Aspects of the action of Insulin. Ann. of Int. Med., 1953, 39, (433-443).
8. BEST, C.H. & TAYLOR, N.B. The physiological basis of medical practice. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1950.
9. BIANCO, E. Le régime libre dans le traitement du diabète infantile. Thèse de Lyon, 1953.
10. BICKEL, G. Aspects nouveaux de la thérapeutique du diabète. Helvetica Medica Acta, 1949, 16, (390-405).
11. BOULIN, R. Les complications dégénératives du diabète sucré. La Revue du Praticien, 1953, 3, (404-408).
12. BOULIN, R., UHRY, P., DUCAS, P., ELIACHAR, E. Etude de 304 cas de diabète infantile et juvénile. La Sem. des Hôpitaux de Paris, 1950, 26, (1031-1047).
13. BOULIN, R., UHRY, P., DUCAS, P. Fréquence relative des lésions dégénératives tardives chez les jeunes diabétiques. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 67, (968-977).
14. BRANDMAN O., REDISCH, W. Incidence of peripheral vascular changes in diabetes mellitus. Diabetes, 1952, 2, (194-198).

15. CHERNICK, S.S., CHAIKOFF, I.L. Two blocks in carbohydrate utilization in the liver of the diabetic rat. *Biol. Chem.* 1951, 188, (389-396).
16. DEBRE, R. LESNE, E. & ROHMER, P. *Pathologie Infantile*. Douin et Cie. et Masson et Cie, 2e éd. Paris, 1954, tome 1, (984-1022)
17. DEBRE, R., ROYER, P., LESTRADET, H. & GAUTIER, A. Syndrôme de Mauriac. *Archives Françaises de Pédiatrie*, 1954, 11, (901-915).
18. DEMOLE, M. Problèmes diététiques du diabète. Régime libre - régime hyperprotéinique. *Helvet. Med. Acta.* 1949, 16, (414-424)
19. DOHAN, F.C. & LUKENS, F.D.W. Experimental diabetes produced by administration of glucose. *Endocrinology*, 1948, 42, (244-262)
20. DOLGER, H. Factors influencing premature cardiovascular degeneration in diabetes mellitus. *Progress in Clinical Endocrinology* Grune et Stratton, N.Y., 1950, (303-306).
21. DOLGER, H. Management of diabetes mellitus. *Med. Clin. North. Am.* W.B. Saunders Co. Philadelphia, May 1953, (715-731).
22. DUNCAN, G.G. Diabetes mellitus: Principles and Treatment. W.B. Saunders Co., Philadelphia & London, 1951.
23. DUNER, H. Influence of blood glucose level on the secretion of adrenalin and noradrenalin from the suprarenal. *Acta Physiol. Scandinav.*, 1953, 28 (suppl. 102), (1-77).
24. ENGLESON, G. Studies in diabetes mellitus. *Acta Paediat.* 1954, 43 (suppl. 97).
25. FANCONI, G. Le régime libre (mieux, régime normal) dans le traitement du diabète infantile. *Le diabète*, 1955, 3, (71-73).
26. FELLER, D.D. CHAIKOFF, I.L. STRISOWER, E.H. & Searle, G.L. Glucose utilisation in the diabetic dog studied with C₁₄ glucose. *J. Biol. Chem.*, 1951, 188, (865-880).
27. FRANCOIS, R. Le traitement du diabète sucré par le régime libre. *Pédiatrie*, 1951, 6, (1031-1047).
28. GILBERT-DREYFUSS, SAVOIE, J.C. CHIMENES, H. & SEBAOUN, J. Persistance d'un parfait équilibre glycémique chez plusieurs diabétiques soumis à une insulinothérapie suffisante avec alimentation libre. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, 70, (706-717).

29. GOLDSTEIN, M.S., HENRY, W.L., HUDDLESTON, B. & LEVINE, R. Action of insulin on transfer of sugars across cell barriers. *Am. Physiol.*, 1953, 173, (207-211).
30. GUEST, G.M. Diabetes mellitus in early infancy treated without dietary restrictions. *Acta Paediat.* 1949, 38, (196-208).
31. GUEST, G.M. Treatment of diabetes mellitus in infants and children. *Progress in Clinical Endocrinology*, Grune & Stratton, N.Y. 1950, (286-291).
32. HAIST, R.E. Factors affecting the islets of Langerhans. *Diabetes*, 1953, 2, (295-298).
33. HAMILTON, J.D. Pathology of diabetes mellitus. *Diabetes*, 1953, 2, (180-183).
34. HOUSSAY, B.A. et al. *Human Physiology*. Mc. Graw-Hill Co., New York, 1951.
35. ISSEKUTZ, Jr.B., HETENYI, Jr.G. & WINTER, M. Contribution to the mode of action of insulin. *Acta Physiol. Acad. Scient. Hung.* Budapest, 1954, 5, (331-335).
36. JACKSON, R.L. & ROO, P.T. Insulin requirements from infancy to Adulthood of children with diabetes mellitus in good control. *Am. J. Dis. Childh.*, 1953, 86, (339-341).
37. JOHN, H.J. Overtreatment with insulin in the management of diabetes. *Metabolism*, 1955, 4, (204-213).
38. JOHN, H.J. Treatment of diabetes mellitus. *Progress in Clinical Endocrinology*, Grune & Stratton, N.Y., 1950, (273-278).
39. JOSLIN, E.P., ROOT, H.F., WHITE, P., MARBLE, A. & BAILEY, C.C. *The Treatment of Diabetes Mellitus*. Henry Kimpton, London 8e éd. 1947.
40. KEIDING, N.R. ROOT, H.F. & MARBLE, A. Importance of control of diabetes in prevention of vascular complications. *J.A.M.A.* 1952, 150, (964-969).
41. KERR, R.B., BROWN, G.P. & KALANT, N. Follow-up study of juvenile diabetics. *Canad. Med. Ass. J.* 1952, 66 (97-110).
42. KLEINER, I.S. *Human Biochemistry*. C.V. Mosby Co., St. Louis, 4e éd. 1954.

43. LARSSON, Y., PLOMAN, K.G. & LICHTENSTEIN, A. Late complications in juvenile diabetes mellitus with free dietary treatment. *Acta Paediat.* 1951, 40, (suppl. 83), (145-146).
44. LESTRADET, H. Le problème du régime chez les diabétiques. *Presse Méd.* 1953, 61, (792-796).
45. LESTRADET, H. Données de physiopathologie du diabète de l'enfant appliquées au régime et au traitement. XVe Congrès des Pédiatres de Langue Française, Marseille, 1955, (275-340).
46. LICHTENSTEIN, A. Treatment of children's diabetes. *Acta Paediat.*, 1945, 32 (suppl. 1), (556-575).
47. LICHTENSTEIN, A. Diet in diabetes in childhood. *Advances in Pediatrics*, 1949, IV, (1-38).
48. LUNDBAEK, K. Long-term Diabetes. Ejnar Munstgaard, Copenhagen & Lange, Maxwell and Springer, London, 1953.
49. LUNDBAEK, K. Diabetic angiopathy, a specific vascular disease. *Lancet*, 1954, 1, (37-39).
50. MACKLER, B. & GUEST, G.M. Effects of insulin and glucose on utilisation of fructose by isolated rat diaphragm. *Proc. Soc. Exper. Biol. New York*, 1953, 83, (327-329).
51. MALLET, R. L'avenir de l'enfant diabétique. XVe Congrès des Pédiatres de Langue Française, Marseille, 1955, (405-444).
52. MATTHEWS, J.D. Vascular disease in diabetes mellitus. *Lancet*, 1954, 2, (573-575).
53. MIRSKY, I.A. The etiology of diabetes mellitus in man. Recent progress in Hormone Research, Academic Press, New York, 1952 VII, (437-467).
54. MIRSKY, I.A. The etiology of diabetes in man. Progress in Clinical Endocrinology, Grune & Stratton, N.Y., 1950, (253-262).
55. MOSCHCOWITZ, E. The relation of Hyperplastic arteriosclerosis to diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 1951, 31, (1137-1162).
56. MOSENTHAL, H.O. Control of the complications of diabetes. *Am. J. Med. Sci.*, 1954, 227, (134-140).
57. NERENBERG, S.T. Hydropic changes in beta cells of the islets of Langerhans. *Arch. Path.* 1953, 56, (75-78).

58. RICKETTS, H.T. Modern treatment of diabetes mellitus. J.A.M.A. 1952, 150, (959-961).
59. RIPPY, E.L. The improved outlook for the diabetic patient. J.A.M.A. 1952, 150, (961-963).
60. ROSS, E.J. The influence of insulin on the permeability of the blood-aqueous barrier to glucose. J. Physiol. 1952, 116, (414-423).
61. ROYER, P. Régime et traitement du diabète infantile. XVe Congrès des Pédiatres de Langue Française, Marseille, 1955, (341-404).
62. SEARLE, G.L. & CHAIKOFF, I.L. Inhibitory action of hyperglycemia on delivery of glucose to the blood stream by liver of normal dog. Am. J. Physiol., 1952, 170, (456-460).
63. SHERRILL, J.W., Diabetes mellitus and diabetic retinitis. Calif. Med. J. 1953, 78, (197-203).
64. SOSKIN, S. Theory and practice of the treatment of diabetes. Progress in Clinical Endocrinology, Grune & Stratton, N.Y. 1950, (233-245).
65. SOSKIN, S. & LEVINE R. Carbohydrate Metabolism. University of Chicago Press, Chicago, 1947.
66. STADIE, W.C. Current concepts in the action of insulin. Physiol. Reviews, 1954, 34, (52-112).
67. STETTEN, Jr. De W., Metabolic effects of insulin. Bull. N.Y. Acad. Med., 1953, 29, (466-476).
68. TOLSTOI, E. Treatment of diabetes with "free diet" during the past ten years. Progress in Clinical Endocrinology, Grune & Stratton, N.Y., 1950, (292-302).
69. WALKER, C.F. Reflections of diabetes mellitus. Lancet, 1953, 2, (1329-1332).
70. WILSON, J.L., ROOT, H.F. & MARBLE, A. Controlled versus free diet management of diabetes. J.A.M.A. 1951, 147, (1526-1529).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Aperçu historique

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE ET ACTION DE L'INSULINE.

L'essentiel de la théorie classique

La nouvelle théorie

Critique des conceptions classiques

Arguments en faveur des nouvelles conceptions

CARACTERE PARTICULIER DU DIABETE INFANTILE

LE REGIME RESTRICTIF ET LE REGIME NORMAL

Comparaison

Critiques du régime normal non-contrôlé

Avantages du régime normal non-contrôlé

THERAPEUTIQUE APPLIQUEE A GENEVE

La méthode

Impressions sur les résultats

Tableaux

BIBLIOGRAPHIE

